

9490-019



Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

FR 04/2036

REC'D 05 NOV 2004

WIPO

PCT

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-  
gen stimmen mit der  
ursprünglich eingereichten  
Fassung der auf dem näch-  
sten Blatt bezeichneten  
europäischen Patentanmel-  
dung überein.

The attached documents  
are exact copies of the  
European patent application  
described on the following  
page, as originally filed.

Les documents fixés à  
cette attestation sont  
conformes à la version  
initialement déposée de  
la demande de brevet  
européen spécifiée à la  
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03291930.0

DOCUMENT DE  
PRIORITÉ  
PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA RÈGLE  
17.1. a) OU b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;  
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets  
p.o.

R C van Dijk



Anmeldung Nr:  
Application no.: 03291930.0  
Demande no:

Anmeldetag:  
Date of filing: 31.07.03  
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Les Laboratoires Servier  
12, Place de La Défense  
92415 Courbevoie Cedex  
FRANCE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:  
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.  
If no title is shown please refer to the description.  
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Nouveau procédé de synthèse du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed /Priorité(s)  
revendiquée(s)  
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/  
Classification internationale des brevets:

C07D209/00

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten/Contracting states designated at date of  
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

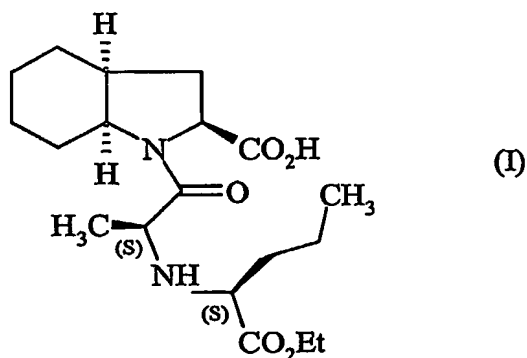
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL  
PT RO SE SI SK TR LI

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DU PERINDOPRIL  
ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES**

**LES LABORATOIRES SERVIER  
12, PLACE DE LA DEFENSE  
F-92415 COURBEVOIE CEDEX**

**INVENTEURS : Claude FUGIER  
Thierry DUBUFFET  
Pascal LANGLOIS**

La présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I) :



et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- 5 Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir
- 10 la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif. Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

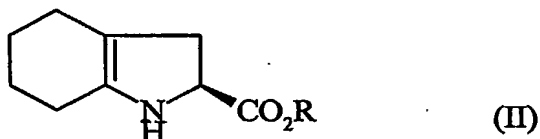
- 15 Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse industrielle performant, facilement transposable à l'échelle industrielle, conduisant au perindopril avec un bon rendement et une excellente pureté, à partir de matières premières bon marché.
- Le brevet EP 0 308 341 décrit la synthèse industrielle du perindopril par couplage de l'ester
- 20 benzylique de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-octahydroindole 2-carboxylique avec l'ester éthylique

de la N-[(S)-1-carboxybutyl]-(S)-alanine, suivie de la déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle par hydrogénation catalytique.

Or, l'ester de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-octahydroindole-2-carboxylique n'est pas commercial, et sa préparation nécessite plusieurs étapes de synthèse (dont une étape de résolution) à  
5 partir de l'acide indole-2-carboxylique.

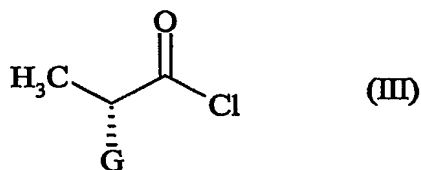
La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse du perindopril à partir de matières premières aisément accessibles.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du perindopril, et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce que l'on fait  
10 réagir le composé de formule (II) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement benzyle ou alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

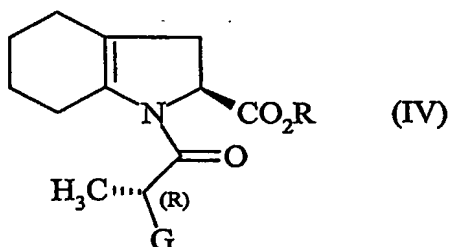
avec un composé de formule (III), de configuration (R) :



15 dans laquelle G représente un atome de chlore ou de brome ou un groupement hydroxy, p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy,

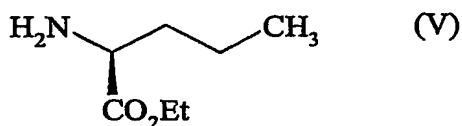
en présence de base,

pour conduire au composé de formule (IV) :

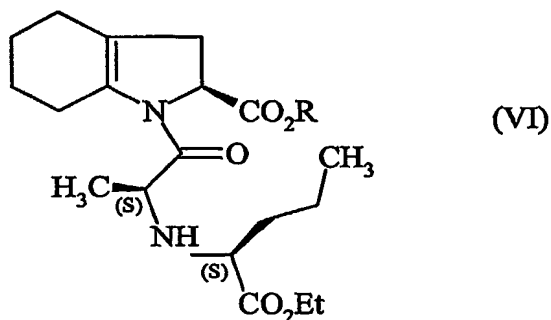


dans laquelle R et G sont tels que définis précédemment,

que l'on met en réaction avec le composé de formule (V) :



pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle R est tel que défini précédemment,

que l'on hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium, le platine, le rhodium

ou le nickel,

pour conduire, après déprotection le cas échéant, au composé de formule (I).

Parmi les bases utilisables pour la réaction entre les composés de formules (II) et (III), on peut citer à titre non limitatif les amines organiques telles que la triéthylamine, la pyridine ou la diisopropyléthylamine, et les bases minérales telles que NaOH, KOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> ou KHCO<sub>3</sub>.

Lorsque G représente un atome de chlore ou de brome, ou un groupement p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy, la réaction entre les composés de formules (IV) et (V) est préférentiellement effectuée en présence d'une base, de préférence une amine organique telle que la triéthylamine, la pyridine ou la diisopropyléthylamine ou une base minérale telle que Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> ou KHCO<sub>3</sub>.

Lorsque G représente un groupement hydroxy, la réaction entre les composés de formules (IV) et (V) est préférentiellement effectuée en présence d'un réactif d'activation tel que l'iodure de N-méthyl-N-phényl-aminotriphénylphosphonium, ou l'hexaméthylphosphore-triamide associé au perchlorate d'ammonium, ou, lorsque R est différent de l'atome de hydrogène, par réaction de Mitsunobu.

Les composés de formule (IV) sont des produits nouveaux, utiles comme intermédiaires de synthèse dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, notamment dans la synthèse du perindopril, et font à ce titre partie intégrante de la présente invention.

**EXEMPLE 1 :** Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

*Stade A :* (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2R)-2-Bromopropionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle

Dans un réacteur, charger 200 g de (2S, 3aS, 7aS)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle, 1,5 l de dichlorométhane, puis amener la température du mélange réactionnel à 0°C et ajouter 201 ml de diisopropyléthylamine, puis 132 g de chlorure de (2R)-2-bromopropionyle. Amener ensuite le mélange à température ambiante. Après 1h d'agitation à cette température, laver le mélange à l'eau puis avec une solution diluée d'acide acétique. La solution de (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2R)-2-bromopropionyl]-2,3,4,5,6,7-

hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle ainsi obtenue est engagée telle quelle dans l'étape suivante.

Stade B : (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle

- 5 Dans un réacteur, charger 123 g de (2S)-2-aminopentanoate d'éthyle, 160 ml de triéthylamine et 160 ml d'acétonitrile, puis amener le mélange à 60°C, ajouter lentement la solution obtenue au stade A, et chauffer au reflux pendant 4h. Après retour à température ambiante, laver le mélange à l'eau et avec une solution diluée d'acide acétique, puis évaporer les solvants, pour conduire au (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle.
- 10

Stade C : Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

- Dans un hydrogénateur, placer 200 g du composé obtenu dans le stade précédent, en solution dans l'acide acétique, puis 5 g de Pt/C à 10 %. Hydrogéner sous pression de 5 bars entre 15 et 30°C, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène.
- 15
- Eliminer le catalyseur par filtration, puis refroidir entre 0 et 5°C et récolter le solide obtenu par filtration. Laver le gâteau et le sécher jusqu'à poids constant.
- L'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique est ainsi obtenu avec un rendement de 85 % et une
- 20 pureté énantiomérique de 98 %.

Stade D : Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

- Le précipité obtenu dans le stade précédent (200 g) est mis en solution dans 2,8 l d'acétonitrile, puis 40 g de tert-butylamine et 0,4 l d'acétate d'éthyle sont ajoutés.
- 25



La suspension obtenue est ensuite portée au reflux jusqu'à dissolution totale, puis la solution obtenue est filtrée à chaud et refroidie sous agitation jusqu'à une température de 15-20°C. Le précipité obtenu est alors filtré, réempâté à l'acétonitrile, séché puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour conduire au produit attendu avec un rendement de 95% et une pureté énantiomérique de 99%.

**EXEMPLE 2 :** Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

Stade A : Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2R)-2-bromopropionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylique

Dans un réacteur, charger 200 g d'acide (2S, 3aS, 7aS)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylique, 75 ml d'eau et 150 ml de toluène, puis amener le mélange entre 0 et 5°C et ajouter 250 ml de soude 5M, puis une solution de 202 g de chlorure de (2R)-2-bromopropionyle dans le toluène, tout en maintenant la température en dessous de 10°C, et le pH du milieu à 10 par ajout de soude 5M. Après 1h d'agitation supplémentaire à 10°C, ajouter de l'acide chlorhydrique concentré pour amener le pH du mélange à 6.

Séparer la phase toluénique, puis ajouter à la phase aqueuse de l'acide chlorhydrique concentré pour amener le pH à 2.

Le précipité formé est alors filtré et séché, pour conduire à l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2R)-2-bromopropionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylique.

Stade B : Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylique

Dans un réacteur, charger 105 g de (2S)-2-aminopentanoate d'éthyle, 135 ml de triéthylamine et 135 ml d'acétonitrile, puis amener le mélange à 60°C et ajouter lentement une solution de 200 g du composé obtenu au stade A dans 1,3 l de dichlorométhane, puis chauffer au reflux pendant 4h. Après retour à température ambiante, laver le mélange à l'eau et avec une solution diluée d'acide acétique, puis évaporer les solvants, pour conduire

à l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylique.

Stades C et D : identiques aux stades C et D de l'exemple 1.

**EXEMPLE 3** : Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

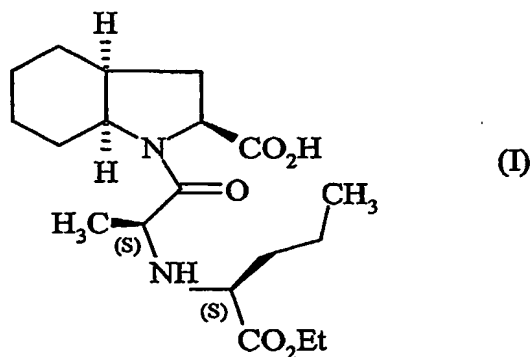
Stade A : (2S,3aS,7aS)-1-[(2R)-2-{p-Toluènesulfonyloxy}-propionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle

Dans un réacteur, charger 200 g de (2S, 3aS, 7aS)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle, 1,5 l de dichlorométhane, puis amener la température du mélange réactionnel à 0°C et ajouter 201 ml de diisopropyléthylamine, puis 202 g de chlorure de (1R)-2-chloro-1-méthyl-2-oxoéthyl-p-toluènesulfonate. Amener ensuite le mélange à température ambiante. Après 1h d'agitation à cette température, laver le mélange à l'eau. La solution de (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2R)-2-{p-toluènesulfonyloxy}-propionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle ainsi obtenue est engagée telle quelle dans l'étape suivante.

Stades B à D : identiques aux stades B à D de l'exemple 1.

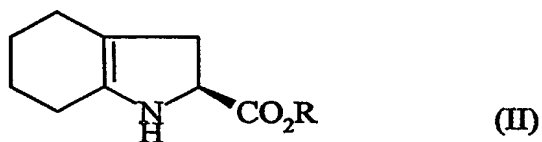
## REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse industrielle des composés de formule (I) :



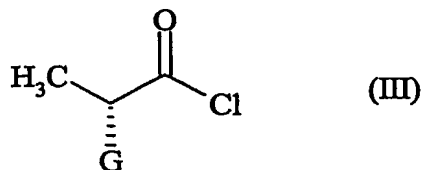
et de ses sels pharmaceutiquement acceptables,

5 caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule (II) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement benzyle ou alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié,

avec un composé de formule (III), de configuration (R) :

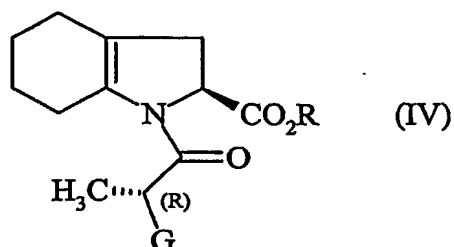


10

dans laquelle G représente un atome de chlore ou de brome ou un groupement hydroxy, p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy,

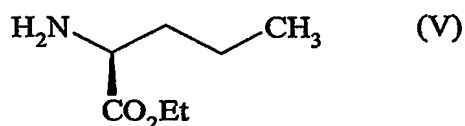
en présence de base,

pour conduire au composé de formule (IV) :

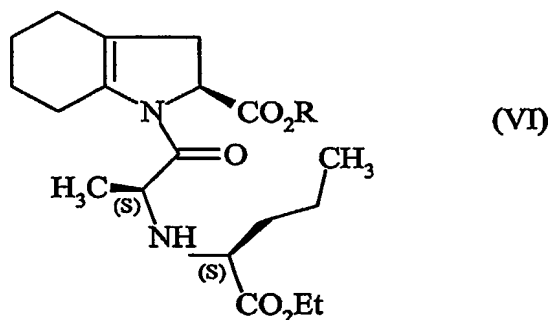


dans laquelle R et G sont tels que définis précédemment,

que l'on met en réaction avec le composé de formule (V) :



5 pour conduire au composé de formule (VI) :



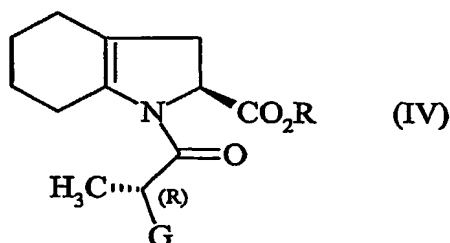
dans laquelle R est tel que défini précédemment,

que l'on hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium, le platine, le rhodium ou le nickel,

10 pour conduire, après déprotection le cas échéant, au composé de formule (I).

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que la base utilisée pour la réaction entre les composés de formules (II) et (III) est une amine organique choisie parmi la triéthylamine, la pyridine et la diisopropyléthylamine, ou une base minérale choisie parmi NaOH, KOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> et KHCO<sub>3</sub>.

3. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que G représente un atome de chlore ou de brome, ou un groupement p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy.
4. Procédé de synthèse selon la revendication 3, caractérisé en ce que la réaction entre les composés de formules (IV) et (V) est effectuée en présence d'une amine organique choisie parmi la triéthylamine, la pyridine et la diisopropyléthylamine, ou une base minérale choisie parmi  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$  et  $\text{KHCO}_3$ .
5. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que G représente un groupement hydroxy.
6. Procédé de synthèse selon la revendication 5, caractérisé en ce que la réaction entre les composés de formules (IV) et (V) est effectuée en présence d'un réactif d'activation choisi parmi l'iodure de N-méthyl-N-phényl-aminotriphénylphosphonium et l'hexaméthylphosphoretriamide associé au perchlorate d'ammonium, ou, lorsque R est différent de l'atome de hydrogène, par réaction de Mitsunobu.
6. Composé de formule (IV) :



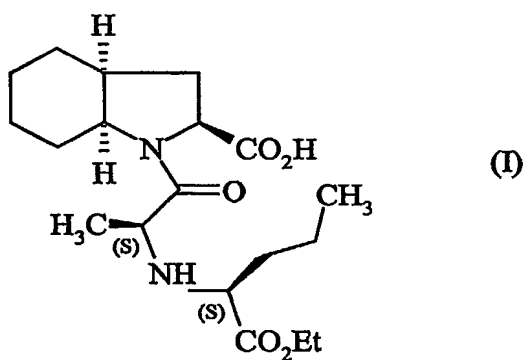
dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement benzyle ou alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, et G représente un atome de chlore ou de brome ou un groupement hydroxy, p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy.

7. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 du perindopril sous sa forme de sel de tert-butylamine.

**ABREGE**

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DU PERINDOPRIL  
ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES**

Procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I) :



5

et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.